

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

37

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

PRÉSENTÉE PAR

Yvan D. DIMOFF

Né le 17 Janvier 1907 à NÉDAN (Bulgarie)

LA CALCÉMIE ET LA POTASSÉMIE
DANS L'ASTHME DE L'ADULTE

Président de thèse : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26. Rue Monsieur-le-Prince, 26

1933

**LA CALCEMIE ET LA POTASSÉMIE
DANS L'ASTHME DE L'ADULTE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553018_0068

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° _____

POUR LE
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

PRÉSENTÉE PAR

Yvan D. DIMOFF

Né le 17 Janvier 1907 à NÉDAN (Bulgarie)

LA CALCÉMIE ET LA POTASSÉMIE DANS L'ASTHME DE L'ADULTE

Président de thèse : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
ÉDITEUR
26. Rue Monsieur-le-Prince, 26

—
1933

Doyen

BALTHAZARD.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie

 Clinique médicale

 Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

 Clinique chirurgicale

 Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

 Clinique d'accouchements

 Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Professeur sans chaire

ROUVIERE.
 GREGOIRE.
 BINET.
 STROHL.
 DESGREZ.
 LEMIERRE.
 BRUMPT.
 BAUDOIN.
 CLERC.
 LENORMANT.
 ROUSSY.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 LOEPER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 Maur. VILLARET.
 CARNOT.
 BEZANÇON.
 ACHARD.
 Marcel LABBE.
 LEREBOLLET.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 TEISSIER.
 DELBET.
 CUNEO.
 LEJARS.
 GOSSET.
 TERRIEN.
 LEGUEU.
 COUVELAIRE.
 BRINDEAU.
 JEANNIN.
 J.-L. FAURE.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Léon BERNARD.
 SERGENT.
 MAUCLAIRE.
 MULON.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE. trie.
 AUBERTIN ... Pathologie médicale.
 BENOARD Henri. Pathologie médicale.
 BROCC ... Pathologie chirurgicale.
 BRULE ... Neurologie et Psychia-
 BRULE ... Pathologie médicale.
 BUSQUET ... Pharmacologie.
 CADENAT ... Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT ... Pathologie médicale.



MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Chimie biologique.
LABBE Henri..	Hygiène.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.

MM.	
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHTER Fils ..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphili-graphie.
VALLERY-	
RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE.	Parasitologie.
REITTERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ..	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL ..	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique chirurgicale.
METZGER ...	

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans	
chaire	
FREY	
CHAILEY-BERT, Agrégé	
LEDoux-LEBARD	
WEIL-HALLE	

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
Stomatologie.
Education physique.
Bathologie clinique.
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de mon
affection filiale et de reconnais-
sance profonde.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MADemoiselle VESKA HINKOVA
Etudiante en Médecine

Meis et Amicis

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Témoignage de notre admiration
et de notre attachement respec-
tueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JACQUELIN,
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et dont l'aide et les tra-
vaux ont été pour nous d'un pré-
cieux concours pour l'élaboration
de ce travail.

En témoignage de notre profond
respect et de notre vive reconnais-
sance.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BATAILLON,
Professeur de Zoologie
à la Faculté des Sciences de Montpellier.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE MONTPELLIER :
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. FORGUE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR VEDEL (*in memoriam*).

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE BORDEAUX :
MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZES
MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDORODIAS
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR RECHOU.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :
MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUSTE
Médecin des Hôpitaux.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE.

de Sandmann (1), de François Franck (2), de Doyen (3), de Dixon et Brodie (4), et d'autres, ont montré que l'excitation du vague provoque une constriction des bronches, que cette action broncho-constructive est exagérée par les substances qui augmentent l'excitabilité du nerf vague (muscarine, pilocarpine, physiostigmine). Le broncho-spasme ainsi réalisé cède sous l'influence d'une nouvelle excitation du vague, sous l'influence de substances variées, surtout atropine et adrénaline.

D'autre part, un grand nombre d'expérimentateurs ont réalisé ce broncho-spasme par excitation réflexe : l'excitation de la muqueuse nasale et de la muqueuse trachéo-bronchique, de bout central du vague (Prévost et Sales) (5).

Cliniquement, la crise se caractérise par une sensation de plénitude anormale, de réplétion thoracique sur de la rigidité diaphragmatique, un état d'emphysème pulmonaire aigu (absence de sifflements et de râles) et, au bout d'un quart d'heure au plus, la dyspnée véritable apparaît. Comme argument d'ordre thérapeutique vient l'action de l'adrénaline qui fait cesser en quelques minutes la crise d'emphysème : ampliation thoracique, rigidité des inspireurs, spasme du diaphragme, etc.

La théorie de congestion vaso-motrice. — Pour M. A. Jacquelin (6), dans l'étude de l'asthme, on a, en général, attaché trop d'importance à la réaction spasmodique et pas assez à la réaction vaso-motrice et à la réaction

sécrétaire. Cette pathogénie vaso-motrice de *certain*s accès d'asthme trouve confirmation dans une série de constatations : le caractère fluxionnaire, congestif des équivalents de l'asthme (coryza et laryngo-trachéite spasmodiques), où l'attaque dyspnéique est remplacée soit par des crises de toux convulsive incessante, soit par des poussées de bronchites à râles innombrables à expectoration très abondante ; un gonflement considérable de la muqueuse nasale obturant presque complètement les narines ; certaines formes d'allure broncho-pneumonique de l'asthme de l'enfant, plus rarement, de l'adulte ; les causes occasionnelles de ces accès qui sont souvent congestives ; l'influence favorable des thérapeutiques déplétives ou vaso-constructives.

Cette perturbation vaso-motrice paroxystique de certains accès d'asthme se révèle encore par les troubles de la circulation périphérique qui les accompagnent, enregistrés par MM. Tinel et A. Jacquelin (7) par l'inscription graphique du pouls radial et humoral : dépression inspiratoire, réduction de l'amplitude oscillométrique. etc...

Les résultats de ramisections portant sur le sympathique cervical, comme dans un cas de L. Cornil, Hamand et Mosinger, où apparut non seulement un syndrome congestif et bronchique intéressant le poumon gauche, mais encore une éosipophilie très importante, viennent confirmer cette conception vaso-motrice.

Enfin, le phénomène vaso-moteur réflexe observé par O. Muck au niveau de la muqueuse adrénalisée des asthmatiques et les modifications capillaroscopiques étudiées chez les mêmes malades par Bettmann, sous l'influence atmosphérique.

On voit combien le problème est discuté et combien il est difficile de prendre parti entre ces théories divergentes.

Pour y parvenir, il nous a semblé intéressant de faire appel à l'étude de la calcémie.

En effet, y a-t-il des rapports entre la calcémie et la contraction bronchique, vagotonie (caractéristiques de l'asthme) l'alcalose et l'acidose

Jacques Loeb a montré, en 1900, que les solutions qui renferment du Ca. déterminent une diminution de l'excitabilité des nerfs, des muscles et des organismes unicellulaires, tandis que les solutions privées de cet élément, ou celle renfermant du Na en place du Ca, possèdent une action inverse.

Selon Schene, le Ca serait doué de propriétés vago-tropes ; pour Barath, au contraire, il serait sympathicotonique. Selon E. Kylin, l'hypotonie du vague est en rapport avec l'hypocalcémie.

E. Kraus et ses élèves, tout particulièrement S. G. Zondek (8), pensent que l'antagonisme Ca/K exprime
l'antagonisme $\frac{\text{sympathique}}{\text{parasympathique}}$; l'action du vague serait

renforcée par le K, diminuée par le Ca; celle du sympathique renforcée par le Ca, diminuée par le K.

E. Kylin pense également que le rapport K/Ca permettrait de juger de l'état du système végétatif, son élévation indiquait la vagotonie, son abaissement la sympathicotomie, fait contesté par A. Brems (9). Danielopolu, Radovic et Carniel, par contre, pensent que le Ca est une substance amphorope à prédominance sympathique. Thoruton et Gillespie (10) ont démontré que les bronches sont très sensibles aux moindres changements et qu'un accroissement minime du Ca et une réduction infime du K, dans un liquide perfusé, suffisent à amener leur contraction.

Broun et Stoyanova (11) ont démontré que, chez l'animal, l'acidose provoquée par injections intra-veineuses d'acide lactique abaissait le Ca non ultrafiltrable, mais, aussi, l'abaissement notable du rapport K/Ca par diminution du K total du plasma et élévation du Ca total. L'alcalose provoquée de même par de la soude caustique normale au quart, abaissait le Ca total de 3 à 20 %, élevait le Ca colloïdal jusqu'à 62 % de son taux initial; tandis que le K total et le K ultrafiltrable s'élevaient.

D'où, l'étude de la calcémie dans l'asthme.

L'hypocalcémie tétanique a incité à rechercher l'état de la calcémie au cours d'autres états s'accompagnant de crises convulsives comme l'asthme.

La participation des parathyroïdes à l'asthme, glandes régulatrices du métabolisme calcique, a attiré surtout l'attention des pédiâtres. Théoriquement, Lesné et Dreyfus-Sée (12), invoquent les troubles du Ca dans l'asthme, la fréquence de ces troubles dans le jeune âge, le rôle de la répartition des ions calciques dans l'équilibre humoral et nerveux. La spasmophilie est assez accentuée chez certains enfants asthmatiques pour que Lederer, en 1913, ait mis en avant des cas de broncho-tétanie, avec spasmes bronchiques, présentant des signes cliniques de spasmophilie (le S. de Schostok, S. d'Erb, etc.). Ultérieurement, ces cas ont été rattachés à l'asthme d'après l'opinion défendue par Wielland (de Bâle, en 1916). Les éléments de différenciation entre *broncho-tétanie* et asthme résident dans ceci : que cette dernière maladie ne présente pas le S. de Weiss, de Schvostek et de Lust ; l'excitabilité neuro-musculaire n'y est pas augmentée comme dans la spasmophilie. Lesné et Dreyfus-Sée ont trouvé le Schvostek positif dans quinze cas sur quarante. Dans quatorze autres cas, la chronaxie était notablement augmentée. Si la téτανie pure est susceptible de provoquer des crises convulsives et du spasme glottique, il faut l'association d'un terrain allergique et de spasmophilie pour expliquer la broncho-tétanie asthmatogène (Lesné et Dreyfus-Sée).

Par contre, M. A. Jacquelin (13) n'avait presque jamais noté chez l'adulte ni S. de Schvostek, ni de Trousseau. Seuls les réflexes tendineux sont vifs et

parfois polycinétiques. H. Peiser a fait les mêmes constatations (14).

En 1922, Bach (15), Ostermann, Abels (16) et Freund (17) eurent l'idée de traiter des asthmatiques par les rayons U. V. et obtinrent quelques succès. Novak et Hollander (18), considérant la rhinite hyperesthénique, la fièvre des foin et l'asthme bronchique comme des manifestations de l'hypocalcémie, soumirent ces affections au traitement associé de Calcium, d'extrait thyroïdien et de rayons U. V.

En 1924 Saidman et Madame Henri (19) ont publié l'effet favorable de U. V. sur un cas de l'asthme infantile ; par contre, chez l'adulte, Saidman n'a pas eu de résultats favorables avec les rayons U. V. : « en même temps que la sensibilité de l'asthme aux rayons s'émousse, celle du malade s'accentue » (Saidman, 19 b).

En 1925, Tissier et Mathieu (20) ont publié quatre observations favorables. Tixier (21), avec dix observations toutes favorables, constatait sept fois la disparition des accès et des signes d'auscultations, ainsi qu'un état général meilleur.

E. et H. Biancani (22) ont obtenu quelques résultats favorables et des cas de guérison dans l'asthme infantile, mais chez l'adulte ils n'ont observé que rarement des guérisons complètes et durables.

L'action de chlorure de Ca dans la thérapeutique antiasthmatique a donné des succès à M. Joltrain. « Il nous a été impossible de déterminer d'une manière

précise si cette médication agissait en modifiant l'équilibre hématique ou simplement en combattant l'hypocalcémie, constatée fréquemment au cours même de la crise d'asthme » (Ed Joltrain 23).

M. Petzétakis (24) a pu aussi constater le rôle bien-faisant des injections intra-veineuses du chlorure de Ca dans la crise d'asthme. Effet d'ailleurs très inconstant pour V. A. Voinon (25) et d'après l'observation de M. A. Jacquelin.

En ce qui concerne l'évaluation du Calcium sanguin chez les asthmatiques, il y a aussi de grandes divergences. Il n'est pas modifié pour Debré et Broca (26), Madame Borcia, Dorlencourt et Spania (27) Sennenskun et Pearlmann. Il est diminué, au contraire, pour certains auteurs américains, Frank J. Novak et Abraham B. Hollender, Genkin et Oweschenski (28), Billigheiner (29). Selon E. Kylin (30), sept fois sur huit : de 111 mg par litre, sa moyenne normale, elle s'abaisserait à 104, le rapport K/Ca s'élevant de 1,98 à 2,48. Pour A Brems (31), la calcémie des asthmatiques reste normale, ainsi que le rapport K/Ca (1,80, normale 1,60).

Selon L. Blum, M. Delaville et Van Coulaert (32) dans l'asthme anaphylactique, comme dans la maladie du sérum, le taux du Ca total pourrait varier dans de fortes proportions, étant tantôt normal, tantôt fortement diminué ; cette absence de toute régularité de la calcémie totale contrasterait avec le taux du Ca ultra-filtrable qui serait considérablement augmenté, au point

d'atteindre 90 % et même 100 % du Calcium sanguin ; un certain rapport existerait entre la quantité de Ca intrafiltrable et l'intensité des accidents dyspnéiques.

V. V. Ackermann (33), chez douze asthmatiques, a trouvé une diminution nette de taux de Ca, suivie parfois d'une augmentation marquée de K.

D'après les observations de Lesné et Dreyfus-Sée, les dosages du Calcium sanguin pratiqués chez l'enfant asthmatique en dehors des accès, les chiffres ne s'écartent pas du taux normal (12).

Enfin, l'étude de la calcémie et de la potassémie, effectuée dans des conditions de technique rigoureuse par M. A. Jacquelin (13) et M. O. Ch. Guillaumin (dont nous décrivons la technique dans un chapitre spécial) chez un très grand nombre d'asthmatiques a montré le taux normal de la première (même quand le dosage a porté sur le Ca ionisé) se tenant entre 95 et 105 mg et de grandes variations de la seconde, tantôt normale, tantôt excessive et tantôt abaissée.

*

* *

L'étude de la calcémie n'a pas que cet intérêt théorique concernant le mécanisme pathogénique de l'accès de l'asthme.

Elle nous paraît susceptible de conduire à des deductions d'ordre thérapeutique, visant l'action et l'efficacité

des traitements récalcifiants et des moyens physiques de la fixation sur l'organisme pour améliorer l'état asthmatique.

C'est dans cet esprit que nous avons entrepris l'étude de la calcémie dans l'asthme de l'adulte.

Nous n'avons pas pu étendre les recherches à l'enfant, mais nous avons fait état des travaux importants qui ont été consacrés à cette partie de la question. Ce qui nous permettra d'opposer, dans une certaine mesure, asthme infantile et asthme de l'adulte à cet égard.

Les observations que nous avons recueillies proviennent de la consultation de la Clinique médicale à l'hôpital Saint-Antoine, où nous les avons étudiées sous la direction de M. le Professeur Bezançon et avec la collaboration de M. le Docteur A. Jacquelin.

Nous les avons prises systématiquement au point de vue, non seulement des caractères cliniques de l'asthme, mais encore en complétant l'examen direct des malades par le dosage de Ca, K, R-O-C, cholestérine, ac. urique, etc.

Nous allons donc voir les résultats fournis de ces recherches.

*

* *

La direction technique de M. Ch. O. Guillaumin, ce biologiste distingué (dont nous décrivons textuellement

la méthode pour le dosage du Ca plasmatique total), nous a permis d'aborder ces problèmes de chimie biologique. Nous le prions de vouloir bien agréer notre gratitude pour son obligeante et précieuse collaboration, comme nous prions Mademoiselle G. Luiset et Mademoiselle G. Chagniot, d'accepter nos remerciements pour la part qu'elles ont prise à l'élaboration de ce travail.

CHAPITRE II

TECHNIQUE POUR LE DOSAGE DU CALCIUM PLASMATIQUE TOTAL

De M. Ch. O. GUILLAUMIN

Conditions et modes de prélèvement de l'échantillon sanguin

Avant toute description technique, nous devons ouvrir une parenthèse pour intercaler ici les remarques indispensables pour effectuer correctement le prélèvement des échantillons. Il est essentiel, en effet, que ceux-ci, n'aient subi *in vivo* ou *in vitro*, aucune action qui modifie, à l'insu de l'opérateur, la composition du tissu ou du liquide à étudier et risque de masquer l'anomalie qu'on cherche à percevoir ou d'en renverser le sens

Pour les tissus, aucune difficulté ne surgit, puisqu'en micro-analyse le fragment de tissu prélevé est utilisé en entier.

Il n'en est pas de même du sang, parce que :

1° La répartition du calcium entre les globules et le plasma sanguin est très inégale et par conséquent l'hémolyse, même partielle, y apporte sûrement des modifications ;

2° La teneur du plasma artériel est inférieure de 5 à 25 mg. à celle du plasma veineux ; l'asphyxie locale a pour effet d'élever le taux du calcium plasmatique (Binet et Blanchetière).

Il résulte de ces faits que, pour obtenir la mesure de la calcémie dans les conditions les plus comparables d'un prélèvement à l'autre, le mode suivant doit être respecté :

Le prélèvement est fait par ponction veineuse ; soit le matin à jeun, soit au moins cinq à six heures après un repas. Ceci est plutôt conseillé par mesure de prudence, par extension de ce qui est recommandé à l'occasion d'autres mesures, que prescrit par des expériences directes.

Dans le dosage du calcium, comme pour celui de beaucoup d'autres éléments, il est recommandable de ne placer le garrot destiné à faire saillir la veine que pendant un temps très court, afin de réduire la stase au minimum.

On recueille le sang dans un matériel bien sec pour éviter l'hémolyse et on le laisse coaguler tranquillement en tube bouché au caoutchouc si l'on doit opérer sur le sérum ; si l'on étudie le plasma ou les globules

isolés, la coagulation ne devra être retardée que par le froid ou par un ferment tel que l'hirudine; les citrates ont une action perturbatrice sur l'état physico-chimique du calcium (Strelling et Maslow) et, de plus, provoquent la dilution du plasma par appel d'eau provenant des globules (Ch. O. Guillaumin).

Chez l'enfant en bas âge, le mode de prélèvement le plus facile consiste dans une petite incision faite au talon.

Le déséquilibre qui existe chez le vivant entre le taux plasmatique et le taux globulaire du calcium tend à s'atténuer dans le sang retiré de l'organisme ; il y a donc intérêt à séparer, aussitôt que possible, le plasma ou le sérum des globules par centrifugation. Ceci est particulièrement indispensable si l'on étudie en même temps d'autres ions physiologiquement antagonistes du calcium tels que le potassium. On opère de préférence sur le plasma hirudiné ou refroidi et, à défaut, sur le sérum séparé du caillot aussitôt que possible.

Si la mesure de la calcémie est effectuée par le sérum laissé en contact avec le caillot pendant un ou plusieurs jours, on devra donc considérer le résultat obtenu comme un minimum, puisque le retour à l'équilibre tendrait à enrichir les globules aux dépens du plasma ; il en serait de même si le sérum se montrait enrichi de pigments sanguins à la suite d'une hémolyse partielle.

Microdosage dans le plasma sanguin.

Technique à l'oxalate.

Puisque nous cherchons une précision qui ne doit guère être inférieure à 1 à 2 %, des précautions doivent être prises dès la mesure de la prise d'essai. Celles-ci, autant que possible égale à 5 cm³, est obtenue de préférence à l'aide d'une pipette d'Ostwald-Meillère, à écoulement total et à trait de jauge sur un tube semi-capillaire. Ces indications peuvent et doivent être vérifiées pondéralement par l'opérateur lui-même, ce qui reste facile.

La minéralisation totale de l'échantillon est préférable à la désalbumination trichloracétique, parce qu'elle élimine certains risques et élève le volume de la prise d'essai réellement utilisée.

On peut effectuer l'opération par chauffage dans une capsule de platine, cette calcination est assez longue pour obtenir des cendres tout à fait blanches, à moins d'opérer dans un courant d'oxygène, et dans la pratique de même qu'en macro-analyse, je recours de préférence au mode suivant : dans un ballon en Pyrex de forme Kjeldahl, (de 60 à 100 cm³), qui contient la prise d'essai et les eaux de rinçage de la pipette, on ajoute une perle de verre et 15 cm³ du mélange nitro-perchlorique décrit plus haut. On porte sur la flamme d'un bec Bunsen le col du ballon étant engagé dans la boule du flacon

aspirateur ; on fait bouillir doucement à petite flamme en la ralentissant encore quand le mélange jaunit après forte réduction de son volume ; il se produit alors une oxydation un peu vive, le liquide se décolore et on peut alors chauffer à plus grand feu jusqu'à dessiccation complète. L'opération réussit toujours et sans projections qui rendraient le dosage inutilisable, pourvu qu'on diminue la flamme quand le mélange brunit et avant que la totalité de l'acide perchlorique ait distillé sans avoir le temps d'exercer son action. S'il en était advenu autrement par oubli, on ajouterait quelques centimètres cubes du mélange acide et l'on poursuivrait comme plus haut.

On ne doit craindre aucune perte s'il survient vers la fin de la chauffe quelques petites déflagrations sur les parois du ballon, dues à la décomposition des nitrates et des perchlorates et qui activent la sortie des vapeurs blanches acides. Le tout demande de dix à quinze minutes. Le ballon est laissé refroidir, on y verse alors 5 à 6 cm³ d'eau distillée et V à X gouttes de ClH ; on fait bouillir quelques secondes pour chasser les traces de ClO³H et obtenir une solution parfaitement limpide qu'on verse dans un tube cylindro-conique de Clark en Pyrex en rinçant le ballon avec deux fois 2 cm³ d'eau.

On porte le tube au bain-marie pendant une à deux minutes ; on ajoute alors 2 cm³ de solution saturée d'oxalate d'ammonium, en évitant d'en mouiller les parois supérieures du tube, puis, goutte à goutte, de

l'ammoniaque pure en présence d'un peu de solution rouge de méthyle ou de vert de crésol jusqu'à obtenir un équilibre acide basique égal à PH^5 ; on reporte environ cinq minutes au bain-marie et on laisse refroidir pendant trente à soixante minutes. Ceci ne nécessite pas un ajustement rigoureux puisque, en pratique, la précision est sauvegardée si le PH se tient entre 4 et 6.

Ces colorants sont pris de préférence à l'alizarine parce qu'on ne peut avoir avec eux aucun risque d'absorption par le précipité tandis que l'alizarine, employée autrefois comme indicateur par Halverson venait souiller les précipités d'oxalate de Ca (Clark). Il est facile de constater que le rouge de méthyle se comporte ici d'une façon très différente du bromothymol bleu ; à condition que le milieu ne conserve plus de traces de matières charbonneuses ; d'ailleurs une trace d'ammoniaque dans l'eau de lavage débarrasserait le précipité des traces de ce dernier colorant. Après une heure le précipité est rassemblé par centrifugation. On décante le liquide limpide à l'aide d'un siphon d'Ambard muni d'une extrémité semi-capillaire courbe et dont la petite branche ne dépasse le niveau du précipité que de 1 mm. environ. Si l'on a soin de nettoyer fréquemment les tubes au mélange chromique, la décantation ainsi conduite n'entraîne jamais de précipité parce que celui-ci s'est formé en cristaux lourds, qui ont gagné facilement le fond conique du tube pendant la centrifugation.

On ne laisse jamais le précipité au contact de la solution mère pendant plus de trois heures. Dans ces conditions, plus faciles à réaliser que celles indiquées par Hirth, la précipitation de l'oxalate de calcium est totale et le précipité obtenu n'est souillé ni par le phosphate calcique, ni par l'oxalate magnésien.

La terminaison du dosage peut s'effectuer de deux façons :

1° — La plus rigoureuse est celle qui est basée sur la mesure alcalimétrique du résidu de chaux vive obtenu après calcination du précipité ; on opère ainsi une dernière purification contre les impuretés organiques qu'on aurait pu ramasser au cours des manipulations successives et le lavage du précipité peut avoir lieu en toute sécurité à l'aide de la solution chaude de l'oxalate d'ammonium à 1 % dans laquelle la solubilité de l'oxalate calcique est pratiquement nulle ; on délaie donc le précipité à l'aide de 5 à 10 cm³ de cette solution chaude, on centrifuge et l'on décante le liquide avec le siphon utilisé. Le précipité est ensuite entraîné à l'aide de quelques centimètres cubes d'eau bidistillée et d'un agitateur garni de caoutchouc dit « policeman » dans un petit creuset de platine, on évapore au bain-marie jusqu'à siccité et on porte ensuite le creuset, pendant dix à quinze minutes, dans un petit four dont le chauffage électrique doit permettre d'atteindre rapidement 950 à 1.000°. On laisse refroidir ; pour dissoudre le précipité on ajoute 2 cm³ d'acide chlorhydrique au quaran-

tième normal ou 5 cm³ d'acide sulfurique centi-normal exactement titré en s'aidant de la chaleur du bain-marie et d'un petit agitateur. Pendant le séjour au bain-marie, si l'acide chlorhydrique a été utilisé, le creuset est recouvert d'un verre de montre ou mieux d'un couvercle en silice qui est rincé ensuite par quelques gouttes d'eau bidistillée.

Quand la solution est complète et sans attendre le refroidissement, on titre l'excès d'acide dans le creuset même, en présence d'une goutte de solution neutre de rouge de méthyle à 0 gr. 25 par litre, par une solution environ centinormale de soude, et jusqu'à jaune franc persistant. La netteté du virage gagne si l'on utilise une solution de réserve limpide, à 500 gr. de HONa par litre et qui est donc exempte de carbonate. La solution diluée est titrée dans les mêmes conditions de dosage contre 5 cm³ de solution acide centinormale et à l'aide de la même micro-burette. Soient n cm³ de solution alcaline employée. Tout étant ramené en cm³ de solution centinormal, le résultat en milligrammes de calcium est : $0,2/5 - n/$ dans la prise d'essai. On retranche bien entendu de ce résultat, l'apport calcique qui peut venir du mélange acide ajouté et le reste est multiplié par 200 pour le rapporter au litre si l'on opère sur 5 cm³.

2° — A défaut de four électrique et plutôt que de recourir au chauffage au gaz qui constitue dans certaines villes une source d'erreurs par défaut, on termine le

dosage par manganimétrie. Pour cela on effectue dans le tube à centrifuger, deux lavages successifs du précipité avec 5 cm³ d'eau distillée ; on centrifuge et l'on décante au siphon. Si l'on effectue l'oxydation permanganique à chaud, on dissout le précipité dans 5 cm³ d'une solution d'acide sulfurique environ normale, on porte au bain-marie bouillant pendant 2 minutes et on y verse la solution de permanganate centinormale jusqu'à coloration rose persistante, soit m cm³ utilisée, dans un tube identique, on verse un volume correspondant au liquide et on ajoute du permanganate jusqu'à obtenir une coloration intense égale à celle du premier tube, soit n cm³. On retranche le volume trouvé (n) de celui utilisé dans le dosage (m) et le résultat est en mg : $(m - n) 0,2$.

Si l'on préfère terminer l'oxydation permanganique à froid selon Leulier, Vellux et Griffon, on devra préparer à l'avance les solutions : a) acide sulfurique dilué à 1/5 ; b) solution de sulfate de manganèse à 1 % ; c) solution de LK à 10 % ; d) solution centinormale à 3 gr. 249 de (10) KH par litre ; e) solution d'hyposulfite de sodium centinormale exactement titrée à l'aide des précédentes et en présence d'amidon soluble, contre 5 cm³ d solution diodate + X gouttes de solution iodurée, + X gouttes d'acide ; ce titrage doit être répété tous les jours, ou bien on prépare pour chaque série de dosages la solution centinormale. Enfin une solution de permanganate environ centinormale, qui n'a pas besoin

d'être titrée exactement. Une solution d'amidon stable et de bonne sensibilité est celle-ci: amidon solution déminéralisée: 1 gr.; solution saturée de Cl Na : 100 cm^3 (à dissoudre à chaud).

Dans le tube à centrifuger, on verse sur le précipité X gouttes d'acide sulfurique à 1/5, en triturant le précipité avec un petit agitateur, on ajoute IV ou V gouttes de solution de sulfate de manganèse, puis 5 cm^3 de celle de permanganate ; on mélange. Après 3 minutes de contact, on ajoute X gouttes de solution d'iodure et sulfite en s'aidant vers la fin de quelques gouttes de la après 20 à 30 secondes ou titre l'iode libéré par l'hyposolution amidonnée. L'addition des dernières gouttes d'hyposulfite doit être faite lentement pour ne pas dépasser le terme exact de la décoloration ; soit n cm^3 . Dans une opération parallèle, on détermine la valeur exacte en hyposulfite des 5 cm^3 de la solution de permanganate employée, soit m cm^3 ; le résultat du dosage est : $(m - n) \cdot 0,2$ en milligrammes. Toutes ces opérations gagnent à être effectuées avec la même microburette tenue très exempte de matières grasses dans sa partie graduée pour qu'il ne reste pas de gouttelettes adhérentes aux parois.

Technique pour le dosage du potassium plasmatique (1)

Le dosage du potassium a été effectué le plus souvent sur le sérum séparé du caillot quelques minutes (5 à 10) après le prélèvement de l'échantillon: dans quelques cas il a été effectué sur le plasma séparé du sang hirudiné, et dont la teneur en K se montre du reste pratiquement égale à celle du sérum obtenu dans les conditions ci-dessus. Il est presque inutile d'ajouter qu'aucun dosage n'a été effectué sur des sérums contenant de l'hémoglobine par suite d'un laquage partiel des globules, hémoglobine visible directement ou à l'aide du spectroscope. Observation qu'il est toujours utile d'effectuer lorsqu'on obtient un sérum assez fortement pigmenté.

Le dosage est effectué de la façon suivante :

1° Défécation du sérum : Sérum, 2 cc.; eau distillé, 6 cc.; solution d'acide trichloracétique à 20 %, 2 cc. On mélange et l'on filtre, ou l'on centrifuge, jusqu'à obtention d'un liquide limpide. —

2° Précipitation de K à l'aide de cobaltinitrite. Dans un tube à centrifuger, à fond conique, on mesure : liquide désalbuminé (solution de sérum à 1/5) : 5 cc. ; on ajoute peu à peu 5 cc. de réactif de Hamburger-Tisdall ou cobaltinitrite de sodium parfaitement lim-

(1) Technique employée par M. Ch. O. Guillaumin dans le Laboratoire de la Clinique Médicale. P^r Bezançon, Hôpital Saint-Antoine.

pide (2). (2) Nous estimons alors préférable l'usage de cet excès de réactif, dont la limpidité témoigne qu'il n'apporte pas de traces de K, à celui des solutions tampons destinées à diminuer l'activité (nitrite de Na. carbonate de Lithine, etc., qui sont très souvent impurs). Repos 1 à 2 heures. On centrifuge, décante, les eaux mères, et essore par retournement du tube sur un papier filtre; on lave le précipité et le tube deux fois successivement avec 5 à 6 cc. d'eau distillée, en rinçant d'abord une première fois les parois sans délayer le précipité, puis en délayant celui-ci lors du dernier lavage. Une précipitation analogue est faite sur une solution témoin dont 4 cc. contiennent 0 mg. 20 de K pesé à l'état de SO_4K_2 chimiquement pur. On lui ajoute de même 1 cc. de solution trichloracétique et 5 cc. de réactif précipitant.

3° Titrage. On utilise alors l'oxydation permanganique de l'ion nitreux ainsi conduite. Dans le tube même le précipité correspondant au dosage est délayé dans 5 cc. de solution permanganate de K centinormale; on lui ajoute 1 cc. d'acide sulfurique (dilution à $1/5$ en volumes), on mélange et l'on porte au bain-marie bouillant deux minutes exactement, passé ce temps on verse dans ce tube 2 cc. ou 3 cc. ou plus de solution d'oxalate d'Am. centinormale (soit jusqu'à décoloration). On reverse alors avec précaution de la solution centinormale de permanganate jusqu'à coloration rose persistante dont on apprécie l'excès en amenant un même volume d'eau

placé dans un tube identique à une coloration égale par addition de sol. de permanganate. On fait une opération parallèle sur le précipité obtenu de la solution titrée et la comparaison des deux résultats permet par une règle de trois d'arriver au dosage final du K du sérum étudié.

Exemple : Sur le précipité sérique on a utilisé en tout 5 cc. 62 de permanganate centinormal. La teinte rose en excès correspondant à 0 cc. 08 et dans l'opération intermédiaire on a décoloré le permanganate non oxydé par le nitrite par 3 cc. de solution oxalique. Le volume de solution permanganique utilisé par le nitrite est :

$$5,62 - (0,08 + 3 \text{ cc.}) = 2 \text{ cc. } 54.$$

Dans le dosage de la solution titrée, on obtient de même par exemple : 6 cc. 03 de permanganate, 0 cc. 10 pour l'excès visible, et 3 cc. de solution oxalique. Le volume utilisé est

$$6,03 - (0,10 + 3 \text{ cc.}) = 2,93.$$

Le résultat du dosage sera donc par litre, et tous calculs faits :

$$0 \text{ gr. } 200 \frac{2,54}{2,93} = 0,175.$$

Cette technique assez simple, permet de supprimer les erreurs dues à l'autoxydation du permanganate, qui fausserait les résultats par excès. On remarque que le facteur de correspondance entre l'ion nitreux et le permanganate exprime en potassium ne correspond ni au chiffre théorique (0,065 pour 1 cc.), ni au coefficient de Kramer 0,071. Elle a permis à M. Ch. O. Guillaumin de constater que la teneur en K du plasma ou du sérum normaux oscillant dans les limites étroites se tenait le plus souvent entre 0,17 et 0,19. Ces chiffres ont été confirmés récemment par Leullier et ses collaborateurs (1). (Soc. de Chimie Biologique, décembre 1922 — Conférence) qui avaient indiqué précédemment des valeurs plus élevées ; ces derniers auteurs ont opéré suivant une technique originale et dans laquelle ils font l'oxydation permanganique à froid. Elle ne nous a pas donné de meilleurs résultats que celle décrite plus haut.

Le rapport normal $\frac{\text{Potassium}}{\text{Calcium}}$ serait donc toujours voisin de 1,8.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Observation I

Mademoiselle J..., âgée de 28 ans, est entrée dans le service de P. Bezançon, le 14-6-30, pour des *crises* d'asthme. Ces crises date de mai 1927. En 1925, à l'âge de 21 ans 1/2, deux ans avant le début de ces crises d'asthme au troisième mois d'une grossesse, elle fut prise d'un *coryza persistant, rhinorrhée* abondante, fluide, qui depuis évolue par crises avec éternuements, sans être modifié ; des examens ito-rhino laryngologiques répétés n'ont montré aucune lésion nasale. En janvier 1927, la malade est prise de toux émétisante, en février survient une bronchite avec toux, expectoration muco-purulente, à 39°, sans aucun phénomène dyspnéique. Deux ans après nouvelle bronchite qui dure quinze jours ; à son décours, brusquement, un jour après la montée d'escaliers, survient une *crise de dyspnée* très intense, d'emblée très marquée, caractérisée par étouffe-

ments, manque d'air, démangeaisons dans le dos et la poitrine, sensation de plénitude thoracique. Cette crise dure deux à trois heures et se termine par une toux, des éternuements et une expectoration abondante soulageant la malade. Huit jours plus tard, nouvelle crise débutant par du prurit du dos, de la poitrine sans aucun érythème.

Depuis cette date, gros amaigrissement, les crises se renouvellent à intervalle irrégulier. Dans l'intervalle il existe toujours un peu de toux et dyspnée d'effort. La malade n'a jamais présenté ni urticaire, ni eczéma, mais très fréquemment elle souffre de céphalées frontales. Elle accuse des troubles digestifs consistant en sensations de pesanteur post-pandriale, ballonnement abdominal, éructation, constipation opiniâtre.

Traitement : peptalmine, adrénaline, CaCl_2 .

Radiothérapie: R. U. V. éphédrine.

A la suite d'une série de piqûres de broncho-vaclydin elle a un mois de rémission, mais à la quarante-cinquième piqûre, le 14-5-31, alors que l'asthme régressait, il apparaît un œdème généralisé avec hypertrophie cardiaque, gros foie, ascite.

Une cure de digitaline amène la régression de ces phénomènes.

Le 20-6-31, minoplogie droite avec amyotrophie du membre inférieur.

Le 22-12-31, pneumonie.

Le 10-5-32, reprise de vraies crises d'asthme.

Le 14-6-32, l'examen montre : œsinophilie sanguine, 9 ; dans les crachats: 1 à 2 par champs. M. Basel + 60.

Sang veineux: Ca 0,105 ; K — 0,190 ; $\frac{K}{Ca}$ = 1,80;

(au moment d'une crise) PH = 7,38 — CO² combiné 60,8;
Ac. urique = 0,03.

R. O. C. n'a pas augmenté cholestinine: 2,25. Urée: 0,49.

Observation II

R... A..., âgé de 63 ans, comptable, vient consulter le 29-11-32, pour des crises d'ictus laryngé, ayant débuté au mois de février. Les crises se répètent 4-5 fois par jour et même la nuit, empêchant le sommeil. Brusquement le malade est pris d'une toux sèche, quinteuse, il a l'impression d'étangler, de s'évanouir. Lorsque la toux se prolonge, il tombe par terre perdant connaissance pendant quelques instants. Entre les crises, le malade est en bonne santé apparente. Souvent les crises n'aboutissent pas à l'ictus, le malade est pris par la toux, il étouffe mais ne tombe pas. Il présente en même temps une bronchite chronique datant depuis quinze ans environ. Cette bronchite revient chaque année avec régularité ayant son intensité maxima au mois de février.

Antécédent: fièvre typhoïde à vingt ans.

Radiographie : ossification des cartilages costaux.

Sang veineux : Ca = 0,111 ; K = 0,237. Rapport K/Ca = 2,13; urée = 0,46; Ac. urique = 0,066; cholestérine = 2,04.

R. O. C. très nettement exagéré (— 16), malade très vagotonique. La simple recherche du R. O. C. lui provoque tendance à l'ictus.

Effet très appréciable de la génatropine, qui a diminué les crises, a fait disparaître l'ictus.

Observation III

Madame C..., âgée de 39 ans. Vient consulter, le 30-6-32. Première crise d'étouffement au cours d'une fluxion de poitrine à l'âge de dix-sept ans coïncidant avec une période menstruelle. En juillet 1927, nouvelle crise très forte au cours d'une grossesse de cinq mois. Des crises se succédant jusqu'à la fin de sa grossesse (l'enfant mort-né). Début de la crise dans la journée, jamais à heure fixe. Après l'accouchement, crises fréquentes dans la nuit. Pas de crises pendant son séjour dans les Alpes. Deux cures au Mont-Dore, résultat néant. Vient habiter Paris. Crises paroxystiques semblent coïncider avec la digestion.

Equivalents : crises d'éternuement durant des heures avec larmoiement, parfois avant les crises sensation d'occlusion du nez.

Parentés : pas d'urticaire, pas d'eczéma ; ballonnement du ventre, éructations.

Traitement suivi : Iodure de K, résultat plutôt mauvais. *Ephrédine* : calme les crises, adrénaline évatmine, sérum de Heckel, excellents résultats.

Traitement actuel : autohémothérapie.

Sang veineux : Ca = 0,107 ; K = 0,248. Rapport K/Ca = 2,31 ; cholestérine 1 gr. 66 ; Ac. urique : 0,052.

Observation IV

Mademoiselle D... R..., âgée de 32 ans. A une première crise d'asthme le 25-7-1929. Depuis les crises se sont renouvelées. *Début* par quintes de toux, puis apparition de la dyspnée, orthopnée avec bradypnée, gêne autant inspiratoire qu'expiratoire. Expectoration dès le début de la crise, abondante, blanchâtre, mousseuse avec petits amas perlés. Durée : 2-3 heures. Les crises d'asthme ont été précédées d'une laryngo-trachéo-bronchite spasmodique. Crises en toutes saisons, plus intenses pendant les périodes menstruelles. Certains aliments (les épinards) semblent favoriser les crises.

Cure au *Mont-Dore*. Aggravation nette pendant et après le séjour.

A. P. : Otite et mastoïdite dans l'enfance.

A. H. : Grand-père asthmatique, une sœur migraineuse.

Sang veineux : Ca = 0,105 ; K = 0,132. K/Ca = 1,82.

Métabolisme basale : 38,9 (+ 6,5 %).

Observation V

Madame E..., âgée de 63 ans. Oppression très marquée la nuit. Dyspnée respiratoire avec bradypnée. Début brusque, nocturne. Durée : 1 heure suivie d'expectoration. Crises favorisées par refroidissement.

Equivalents : Rhumes de cerveau et bronchites fréquentes en hiver depuis l'âge de vingt ans. Pas de troubles digestifs.

A. P. : Père asthmatique.

Sang veineux : 18,8. M. Ca = 0,106 ; K = 0,140. K/Ca — 1,38 ; urée = 0,47 ; Ac. urique = 0,039 ; cholestérine = 2,49.

Observations VI

Madame G... M..., âgée de 30 ans. Rhino-trachéo-bronchite anaphylactique astmatogène. En mars 1931, grosse oppression apparue brusquement la nuit vers cinq heures du matin. Bradypnée avec sensation de manque d'air inspiratoire. Depuis, jamais de crises mais petites poussées dyspnéiques. En hiver 1931-1932, rhume précédé par du coryza. Fin février 1932 : coryza et bronchite sans température. Les crises surviennent avant les règles.

A. P. : Rhumes, bronchites à répétition. Coqueluche à l'âge de vingt-quatre ans, colique néphrétique.

Pas d'urticaire, ni eczéma, ni migraines. Entérocolite jusqu'à l'âge de douze ans.

A. H. : Père asthmatique.

Sang veineux : 7-7-32, Ca = 0,106 ; K = 0,225 ; K/Ca = 2,12; uréo = 0,32; Ac. urique = 0,67; cholestérine = 1,77.

Observation VII

M. H... M..., âgé de 46 ans. Vient consulter pour mauvais état général secondaire à un vieil état asthmatique. Première manifestation en 1910, *catarrhe hydrorhénique* avec légères *poussées d'eczéma*. Première véritable crise d'asthme en 1919 (mars) à la suite d'un coryza hydro-rhénique. Crise nocturne, dyspnée intense terminée par une expectoration intense, abondante. Crises fréquentes en pays humides et insalubres; rares et même inexistantes au bord de la mer, disparaissent en été. Crises déclenchées par purée de pommes. Epine-nasale possible: déviation de la cloison à droite, hypertrophie du cornet gauche.

A. P. : Coqueluche, rougeole, ictère, dysenterie bacillaire en 1915. Bronchite.

Sang veineux : Ca = 0,107; K = 0,243; K/Ca = 2,27.

Observation VIII

Madame K... V..., âgée de 39 ans vient consulter, le 12-29, pour une dyspnée permanente exagérée par

l'effort. Des crises d'étouffement surviennent à l'occasion d'un effort, d'une odeur de l'approche des chats. Le séjour à la campagne et au bord de la mer est impossible. Se porte mieux à Paris. Des crises surviennent surtout dans la journée, accompagnée de bradypnée et suivies d'une expectoration blanchâtre et d'une rhinorrhée verte et odorante. Les premières crises d'asthme apparaissent à l'âge de dix-sept ans.

P. morbides : Pas d'urticaire, ni eczéma, ni migraines. Autrefois herpès récidivant.

A. P. : Coqueluche à trente ans. Varicelle à trente-cinq ans.

Traitement : Evatmine et pneumogéine, effets très favorables. Amélioration considérable avec extrait avorien.

Sang veineux: $Ca = 0,103$; $K = 0,203$. $K/Ca = 1,97$. Eosinophilie dans les crachats: 5 par champs. Ac. urique $= 0,038$; cholestérine $= 1,50$.

Observation IX

Madame L... vient consulter, le 30-11-28, pour des crises d'angoisse. Asthme intriqué :

Influence colloïdo-classique : pollen.

- bronchique : infiltration pulmonaire.
- diathésique : rhumatisme.
- cardio-rénale.

Influence hépatique : ictère à vingt ans à la suite de sa première grossesse. A vingt-huit ans, troubles gastriques. Influence favorable des grossesses, après chaque grossesse la malade n'a plus de dyspnée, seulement de la bronchite. A cinquante et un ans encore réglée. Opérée de kyste de l'ovarie. Le froid provoque trachéo-bronchite.

A. P. : eczéma, varices.

P. O. C. légèrement diminué (— 4), tendance légère à sympathicotomie.

Eosinophilie : $S = 6.5$.

Sang veineux : $Ca = 0,104$; $K = 0,268$. $K/Ca = 0,126$.
 $Ph = 7,35$; CO^2 combiné 65,3 ; Ac. urique = 0,034.

Observation X

V.. R..., âgé de 35 ans.

Vient consulter pour angoisse nocturne, annoncée la veille par éternuements. Congestion conjonctivale, parfois légère céphalée. Début : entre 1 heure et 3 heures du matin. Durée deux heures, puis expectoration peu abondante, crachats perlés caractéristiques. Le lendemain le malade se sent un peu oppressé. Influence du froid : en hiver, les crises se répètent tous les jours ; en été, tous les huit à quinze jours. Pendant les séjours à la mer, pas de crises. Certaines odeurs provoquent les crises, certains aliments aussi, comme les poissons, œufs.

Parentés morbides : *Urticaire* surtout à la face, quand l'urticaire est intense le malade n'a pas de crises d'asthme. *Eczéma* à l'enfance. Actuellement présente une peau ichtyosique. Pas de trachée bronchite spasmodique, mais il est sujet aux rhumes et tousse fréquemment. Pas de migraine, pas de rhumatisme.

A. H. : Père asthmatique. Mère a eu la coxalgie. Frère sujet à l'urticaire. Sœur présente bouffées congestives après les repas.

A. P. : Rougeole, scarlatine, dyphtérie, typhoïde et syphilis avec le début de l'asthme.

Sang veineux : $\text{Ca} = 0,111$; $\text{K} = 0,187$; $\text{K/Ca} = 1,68$.
R.O.C. = — 8; cholestérine = 1,86; Ac. urique = 0,053;
Métab. basal = 82.

Observation XI

S... Ch..., âgé de 58 ans. Vient consulter pour de la dyspnée d'effort, qui a commencé il y a deux ans. Vers deux heures du matin, crises d'étouffement suivies d'expectoration abondante muco-purulente très épaisse.

A. P. : Néphrite aiguë à l'âge de 33 ans. Emphysème pendant la guerre. En janvier 1932, hémoptysie ; en février, congestion pulmonaire, entérite avec maléna.

.. *Auscultation* : à gauche, respiration humée ; à droite, râles humides à la base. Crachats purulents : pas de B. C., assez nombreux Pfeiffer.

Sang veineux : Ca = 0,109; K = 0,149. K/Ca = 1,36;
urée = 0,52 ; cholestérine = 1,66; Ac. urique = 0,052.

Observation XII

P... J..., âgé de 56 ans est entré dans le service de M. P. Bezançon, le 28-11-32, pour dyspnée d'effort et dyspnée paroxystique nocturne. Début brutal vers vingt-trois heures qui oblige le malade de se lever et aller à la fenêtre. A la fin de la crise, survient une expectoration abondante, tantôt blanchâtre, tantôt jaunâtre, tantôt verdâtre surtout épaisse et collante « pâté de foie ».

Le brouillard augmente les crises.

Parentés morbides : Pas d'urticaire, ni migraine, ni eczéma.

En 1910, rhumatisme articulaire aigu sans manifestation cardiaque, traité par salicylate de Na, depuis douleurs articulaires par crises. En 1929, apparition rapide de la maladie de Dupuytren bilatérale. En 1930, congestion pulmonaire, la dyspnée a débuté à ce moment.

Traitement : L'évatmine calme les crises en 5'.

Digitaline : suppression des crises nocturnes.

Examen des crachats : pas d'albumine, éosinophiles 2 à 3 par champs.

Sang veineux : Ca = 0,105; K = 0,124 ; K/Ca = 1,18.
WB = 38,8; Ac. urique = 0,068; cholestérine = 2 gr. 42;
CO²/O = 0,79; Eosinophilie = 5. R. O. C. = 37,4.

Observation XIII

C... V..., âgé de 57 ans, est entré dans le service de M. Bezançon, le 20-11-32, pour des crises d'étouffements nocturnes. Début brusque, soit insidieux. Durée : 2 à 3 heures. Vers minuit ou deux heures du matin, le malade éprouve une sensation de constriction thoracique, ses lèvres enflent, parfois, la figure se cyanose et une gêne pour respirer s'installe. Le manque l'oblige de se relever et de s'asseoir dans son lit. Après la crise une expectoration abondante survient. Les crachats sont fluides, parfois épais, contiennent des petits amas perlés. Souvent l'expectoration est accompagnée d'une rhinorrhée abondante. Après la crise, le malade est soulagé et s'endort. Les crises ne sont pas influencées par les régions, mais augmentées et provoquées par la poussière, l'humidité, le temps orageux.

En 1925, congestion pulmonaire ; à ce moment, les premières crises d'étouffement apparaissent. Au début les crises surviennent une fois par mois dernièrement sont devenues de plus en plus fréquentes presque chaque nuit.

Traitement : Eupnine. Digitaline, bon résultats.

Traitement calcique, aucune amélioration.

Parentés morbides : Pas d'eczéma ni migraine. Zona à l'âge de seize ans. Ulcère variqueux.

Cœur : P. A. 8/14, les bruits du cœur un peu assourdis à la base.

Poumon : râles.

Crachats : éosinophilies, 3-4 par champs.

Sang veineux : Ca = 0,091; K = 0,256; K/Ca = 2,8
(au moment d'une crise).

Observation XIV

Mlle B... S..., âgée de 21 ans, est entrée dans le service de M. Bezançon, le 27-8-32, pour des crises d'étouffements nocturnes. Les crises sont toujours précédées par du rhume, toux, éternuements, puis la malade est prise d'une gêne respiratoire surtout expiratoire. La position couchée exagère les crises, et la malade est obligée de se lever. A la fin de chaque crise survient une expectoration assez abondante gommeuse, blanchâtre ou verdâtre. Soulagement après l'expectoration. Les premières sont apparues à l'âge de douze ans, au moment de sa puberté. Entre l'âge de quinze et vingt ans, elle n'a pas eu de crises mais depuis octobre 31, elles sont réapparues et sont devenues de plus en plus fortes et fréquentes. Influence *alimentaire* : les œufs et le pain provoquent les crises. Influence de *climat* : le séjour au bord de la mer provoque des crises. La poussière, la fatigue aussi.

Traitement : Sérum de Haekel, évatmine arrête la crise.

Ephédrine, bons résultats.

P. H.: Pas d'urticaire, ni eczéma, ni migraine.

A. P.: Rougeole, rhumes fréquents, bronchite-congestion pulmonaire.

Poumon: râles sifflants et ronflants. Crachats, pas de B. K., éosinophile, 5 par champs.

Sang veineux: $\text{Ca} = 0,103$; $\text{K} = 0,206$; $\text{K/Ca} = 2$ (au moment d'une crise).

Observation XV

Q... J..., forgeron, âgé de 43 ans, est entré dans le service de M. Bezançon, le 1^{er}-8-32, pour des crises d'asthme. En 1915, congestion pulmonaire. Depuis, il continue à tousser et à présenter dyspnée d'effort à type asthmatiforme, surtout nocturne, se terminant par une expectoration blanchâtre. Les crises sont favorisées par des odeurs de poissons, fumée d'automobile, le changement de temps, les émotions. Elles surviennent par attaques durant quinze jours environ. Chaque crise dure quinze minutes calmée par l'éphédrine et par l'évatmine. Depuis 1917, les crises deviennent plus fréquentes, plus intenses.

P. M.: Pas d'urticaire, ni eczéma, ni migraine, ni troubles digestifs. Quelques asthralgies fugaces et légères.

Râles de bronchite. Crachats, pas de B. K., quelques éosinophilies.

Sang veineux: (au moment d'une crise) $\text{Ca} = 0,101$; $\text{K} = 0,218$; $\text{K/Ca} = 2,13$.

Observation XVI

Madame G..., âgée de 38 ans, vient consulter pour des crises d'étouffements. La malade a eu une pleurite gauche en 1927. L'hiver suivant, bronchite fébrile avec toux, expectoration abondante. En 1919, en juillet et à la campagne dans l'Eure, la nuit, la malade est prise brusquement d'une sensation de cuisson, de brûlure laryngée très pénible avec sensation d'obstruction nasale qui la gênait considérablement pour respirer. En 1931, au mois d'août, à la campagne, les crises véritables de dyspnée apparaissent. *Début* : par éternuements, le nez bouché, puis la dyspnée s'installe avec bradypnée. La crise dure jusqu'au matin. Depuis les crises se sont espacées un peu. En septembre 1932, à la suite d'un refroidissement, les crises sont devenues extrêmement intenses, pénibles, dyspnée presque continue s'accroissant au moindre effort, à la moindre émotion. En 1919, a subi ovarioctomie double par salpingite double.

Parentés morbides : Pas de migraine, ni eczéma, ni urticaire.

A. H. : Père alcoolique.

Mari : gazé de guerre.

Fils à 17 ans asthmatique.

Sang veineux : 28-11-32. Ph = 7,45; Ca = 0,112; K/Ca (en dehors des crises) = 1,88; R. A. = 58; K = 0,211.

Observation XVII

M. S..., âgée de 38 ans, vient consulter pour de la dyspnée d'effort presque continuellement. Asthme survenu à l'âge de trente-trois ans. Crises toutes les semaines, de plus en plus violentes, se produisant la nuit, durant quatre heures (dyspnée, toux, sifflements).

A. P. : Végétations adénoïdes opérées à l'âge de dix-huit-vingt ans. Gazée pendant la guerre, habitant Calais. C'est depuis qu'elle a été bronchitique.

En 1931, fait une cure au Mont-Dore, envoyée par M. Villaret, avec amélioration.

Parentés morbides: Poussées d'urticaire de type simple et géant et d'œdème de Quincke. Pas d'eczéma ni migraines.

Gêne respiratoire au moment de la crise, malgré l'intervention sur son nez.

Examen. — *Sang veineux* : Ca = 0,098; Ph = 7,37; K = 0,210. Rapport K/Ca = 2,14. Réserve = 61,2; Cholestérine = 1,55; Ac. urique = 0,045.

Observation XVIII

Mlle S..., âgée de 36 ans. Depuis l'âge de seize ans, angoisses nerveuses nocturnes avec palpitations, dyspnée intense provoquée par de grandes fatigues. Migraines avec vomissements fréquents.

Sang veineux : Ca = 0.095; M. B. = 40; K = 0,187;

Ac. urique = 0,034; K/Ca = 1,96; Cholestérine = 2 g. 88.

R. O. C. = + 9.

Observation XIX

Mme D..., âgée de 50 ans. Asthmatique depuis le jeune âge. Accès de toux sans expectoration.

Sang veineux : Ca = 0,106; K/Ca = 1,81; K = 0,192; Ph = 7,37; CO²/O = 0,87; MB = 16 %.

Observation XX

Monsieur G...

Sang veineux : Ca = 0,107; K = 0,191 ; Cholestérine = 1,54. Rapport K/Ca = 1,71. Ac. urique = 0,040.

CHAPITRE IV

A) Résultats globaux des dosages de Calcium et de Potassium sanguins.

1° — Calcium :

La majorité des auteurs s'accorde pour donner au taux du Ca sanguin plasmatique chez l'homme adulte normal, sans distinction de sexe, une valeur constante de 95 à 105 *mg.* par litre. (Ch. O. Guillaumin) (35).

Sur nos vingt cas nous avons trouvé :

a) Dans neuf cas une calcémie normale (de 95 à 105 *mg.* par litre). (Observ. I, IV, VIII, IX, XII, XIV, XV, XVII, XVIII).

b) Dans dix cas une tendance à l'hypercalcémie (de 106 à 112 *mg.*). (Observ. II, III, V, VI, VII, X, XI, XIX, XX).

c) Dans un cas seulement une tendance à l'hypocalcémie de 1 *mg.* par litre. (Observ. XIII).

2° — Potassium :

Le taux du K plasmatique chez l'homme normal oscille entre 170 *mgr.* et 190 *mgr.* par litre et le plus souvent vers 180 *mg.* (CH. O. Guillaumin) (34).

Sur vingt cas nous avons trouvé :

a) Dans cinq cas une potassémie normale de 184 à 191 mg. par litre. (Observ. I, X, XVIII, XIX, XX).

b) Dans onze cas une hyperpotassémie variant de 203 à 268 mg. par litre. (Observ. II, III, VI, VII, VIII, IX, XIII, XIV, XV, XVI, XVII).

c) Dans quatre cas, une hypopotassémie de 124 à 149 mg. par litre. (Observ. IV, V, XI, XII).

C) Le rapport $\frac{\text{potassium}}{\text{calcium}}$.

Le rapport normal K/Ca varie autour de 1,80 chez l'homme, d'après M. O. Guillaumin.

D'après les chiffres obtenus de Ca et de K sanguin, nous constatons dans huit cas le rapport K/Ca normal, dans neuf cas au-dessus et, dans trois cas, au-dessous de la normale.

Bref, d'après notre étude de la calcémie et de la potassémie effectuée par la technique rigoureuse de M. Ch. O. Guillaumin, nous trouvons le taux de la première normal et celui de la seconde très variable, tantôt excessif, tantôt normal et tantôt abaissé. Remarquons bien que presque tous nos dosages chez les asthmatiques sont faits dans l'intervalle des crises, mais dans quelques cas nous les avons fait au moment de crise. (Observ. I, XIII, XIV, XV). Et dans tous les cas nous ne trouvons aucune différence.

Le rapport K/Ca varie lui aussi avec la potassémie. Mais le reflet de l'équilibre des ions K et Ca dans le

sang peut être troublé par les seuls facteurs d'acidose ou d'alcalose. Broun et Stoyanova (11) ont montré que l'hypocalcémie marche avec l'alcalose tandis que la potassémie avec l'acidose.

Les résultats de notre étude de la calcémie viennent confirmer les recherches des autres auteurs comme Debré et Broca, Mme Borcia, Brems, etc. Selon E. Kylin, la calcémie est diminuée 7 fois sur 8 : de 111 mgr par litre sa moyenne normale, elle s'abaisserait à 104 mgr, le rapport K/Ca s'élevant de 1,98 à 2,48. Il est évident que cette divergence des résultats consiste en ce que cet auteur prend comme calcémie normale 111 mgr, supérieure à la valeur normale 95 à 105 mgr acceptée par la majorité des auteurs.

Les recherches antérieures de MM. A. Jacquelin et Ch. O. Guillaumin sur la calcémie et la potassémie viennent à l'appui de nos constatations. Même chez l'enfant asthmatique, d'après les recherches de Lesné et Dreyfus-Sée, la calcémie ne s'écarte pas du taux normal.

En ce qui concerne l'action des rayons U. V., agents fixateurs du Ca dans l'organisme, dont l'inefficacité est à peu près complète à l'égard de l'asthme de l'adulte, nous trouvons aussi quelques arguments dans le même sens que la calcémie. Certains auteurs comme Saidman, E. et H. Biancani, n'ont observé que rarement des guérisons complètes et durables chez l'adulte avec les rayons U. V.

Enfin l'action bienfaisante du chlorure de calcium constatée par M. Petzetakis en injections intra-veineuses faites au cours de la crise d'asthme est contestée par d'autres auteurs comme M. A Voinon et aussi par M. A. Jacquelin, qui à la clinique de l'Hôpital Saint-Antoine et dans sa clientèle en ville n'a pas eu de résultats favorables chez l'adulte ni par le chlorure de calcium, ni par rayons U. V.

Cette notion est encore corroborée par l'absence ou la très grande rareté chez les asthmatiques adultes de signes cliniques de la spasmophilie, absence de signes de Chvostek, de Trousseau que nous avons constaté avec M. A. Jacquelin chez tous nos malades ; par l'absence et la rareté très grande chez les asthmatiques de spasmes pyloriques ou coliques.

Que conclure de cette absence d'hypocalcémie chez les asthmatiques, de l'inefficacité, chez eux, du traitement calcique et l'action de rayons ultra-violets ? Sans nier l'existence du broncho-spasme, qui peut d'ailleurs produire, sans le concours de perturbation du métabolisme calcique, le facteur local de la vagotonie « nous pouvons présumer que l'asthme est moins qu'on ne l'a dit, une affection primitivement et essentiellement spasmodique ; c'est secondairement qu'elle se complique d'un spasme des muscles de Reissessen, spasme plus ou moins important selon les cas et selon le degré de la dyspnée neuro-végétative générale ou locale ». (A. Jacquelin).

B) *L'asthme hypocalcémique a-t-il une autonomie ?*

Le déséquilibre vaso-sympathique que l'on y décèle, le jeune âge et le nervosisme général des sujets qui en sont atteints, l'existence d'autres manifestations spasmodiques, soit antérieures, soit concomitantes, les déviations endocriniennes responsables de la perturbation neuro-végétative, parfois le taux élevé du K plasmatique ou plus rarement l'abaissement du Ca sanguin diminuant le rapport K/Ca, enfin l'efficacité du traitement par les rayons U. V. (chez l'enfant), peuvent jusqu'à un certain point, conférer à l'asthme spasmodique une certaine autonomie.

Nous avons trouvé seulement dans un cas une hypocalcémie (0,091) presque négligeable et dans quelques cas une tendance à l'hypercalcémie. MM. Mathieu, P. Weil et Ch. O. Guillaumin (35) dans quelques cas ont observé, soit une tendance à l'hypocalcémie (94 mgr), soit une hypocalcémie nette (86 mgr dans un cas), soit une hypercalcémie (115 mgr dans un cas) sans que du point de vue clinique, ils aient pu trouver la raison de ces particularités.

D'autre part, selon E. Billigheimer, l'injection d'adrénaline diminue la calcémie. Tout le monde connaît l'action favorable de l'adrénaline dans la crise d'asthme. Donc, l'hypocalcémie ne joue aucun rôle dans le déclenchement de la crise d'asthme.

CONCLUSIONS

Nous pouvons donc conclure de ce travail que

1° — L'étude de la calcémie, de la potassémie et du rapport K/Ca dans l'asthme a fait l'objet de nombreux travaux récents, dont les résultats ont été assez divergents et même, parfois, contradictoires, ce qui nous a incité à en reprendre les données.

2° — Il ne semble pas que toutes les recherches antérieures aux nôtres aient été effectuées avec une technique impeccable, ce qui diminue considérablement leur valeur et leur signification. Pour notre part nous avons utilisé la technique si précise de M. Ch. O. Guillaumin, dosage après minéralisation totale (par mélange mitroperchlorique), précipitation (par oxalate d'ammoniac à PH5), calcination (au creuset de platine) et titrage alcalimétrique ou dosage par manganomètre.

Et nous avons comparé les résultats trouvés chez les asthmatiques aux chiffres moyens que les rapports de MM. P. Weill et Ch. O. Guillaumin ont établis comme

normaux chez l'adulte, soit 95 à 105 mg. par litre pour la calcémie, 170 à 190 mg. par litre pour la potassémie et 1,80 pour le rapport $\frac{\text{potassium}}{\text{calcium}}$.

3° — Nous avons appliqué cette étude à vingt asthmatiques, pris parmi les types les plus *divers*, atteints tantôt d'asthme bénin, tantôt d'asthme grave et prolongé, tantôt de réactions vaso-motrices, tantôt de réactions sécrétoires prédominantes. En outre, nous avons exploré à cet égard des sujets d'âge très différents, mais uniquement des adultes.

Nous avons trouvé les résultats suivants :

a) Dans l'intervalle des crises : dans six cas une calcémie normale (95 à 105 mg.), dans dix cas une tendance à l'hypercalcémie ;

b) Au moment même d'une crise asthmatique : dans trois cas une calcémie normale et dans un cas une hypocalcémie 0,091.

Cet état humoral va d'ailleurs de pair avec l'absence des signes humoraux de la spasmophilie. (Signes de Schvostek, de Trousseau).

4° — De ces résultats se dégage cette motion que, chez l'adulte asthmatique la calcémie est pour ainsi dire constamment *normale*.

On peut pratiquement négliger le cas demeuré unique sur vingt malades étudiés par nous où le chiffre trouvé fut inférieur à la normale.

Quant à la potassémie elle oscille dans des limites beaucoup plus étendues, ce qui explique que c'est elle qui influe surtout sur les variations du rapport potassium

calcium

5° — On est donc autorisé à opposer, dans une très large mesure, en ce qui concerne surtout la calcémie, l'asthme de l'adulte à calcémie normale, et l'asthme de l'enfant à calcémie beaucoup plus instable.

6° — Grâce à cette opposition relative de l'asthme infantile et de l'asthme de l'adulte, on peut expliquer des faits thérapeutiques et essayer d'établir une conception doctrinale :

a) Au point de vue thérapeutique, tandis que les R. U. V. sont d'une efficacité absolument remarquable chez l'enfant, ils ne sont guère à conseiller chez l'adulte. De même les agents fixateurs du Calcium, les régimes riches en Sels du Calcium très utiles chez l'enfant, ne pourront pas figurer dans le traitement de l'asthme de l'adulte.

b) Au point de vue doctrinal de l'asthme infantile apparaît comme rattachable, au moins dans bien des cas, à la spasmophilie, il semble bien que dans l'asthme de l'adulte au contraire, l'étude de la calcémie soit un argument contre la théorie broncho-spasmodique de la dyspnée, dans la mesure tout au moins où l'aptitude spasmodique des musculatures lisses a pour condition l'hypocalcémie.

Dans ces conditions, les chiffres normaux de la calcémie corroborent la rareté des parentés morbides de l'asthme de l'adulte avec d'autres manifestations cliniques, telle que le colo ou pylorospasme, et appuient les conceptions pathogéniques du paroxysme vaso-moteur et sécrétoire comme cause du déclenchement de la dyspnée asthmatique.

Vu :

LE DOYEN
BALTAZARD.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE THÈSE
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

1. SANDMANN. Arch. f. anat. u. phys. p. 252. 1890.
2. François FRANCK. Arch. de phys. normale et pathologique., t. V., p. 83. 1893.
3. DOYEN. Arch. de Phys., t. IX, p. 142. 1837.
4. DIXON et BRODIE. The Journal. Af. Phys., t. XXIX, p. 129. 1903.
5. PRÉVOST et SALOZ. Arch. internat de physiol., t. VIII, p. 327. 1909.
6. A. JACQUELIN et J. BERTHAUD. *Le broncho-spasme de la dyspnée asthmaticque*. (La Presse Thermale et Clinique. Janvier 1931).
J. BERTHAUD. *Asthme et troubles vaso-moteurs*. (Thèse, Paris 1931).
7. TINEL et A. JACQUELIN. *Les modifications circulatoires périphériques au cours de l'accès d'asthme*. (Soc. Méd. des Hôpitaux, 13-3-1931).
8. S. G. ZONDEK. *Di Electrolyte*. Berlin 1927.
9. A. BREMS. Acta Scandinavica, t. 2 XVI, p. 473 (1927).
10. THORNON et GILLESPIE. Cités par Mc Dowal.
11. BRONN et STOYANOVA. C. R. Soc. Biol. 1931, p. 107.
12. LESNÉ et DREYFUS-SÉE. *Etrologie, pathologie et trai-*

- lement de l'asthme infantile. Rapport présenté au premier congrès de l'asthme au Mont-Dore. L'Asthme, p. 211. Masson, éd., 1932.*
13. A. JACQUELIN. *Les parentés morbides de l'asthme. Rapport présenté au Congrès International de l'Asthme au Mont-Dore, p. 182, 1932.*
 14. H. PEISSER. Cité par M. A. Jacquelin.
 15. BACH. Ruustliche Hohensonne, 3 édit. 1932.
 16. OSTERMAN et ZBELS, cités par Bach, p. 59.
 17. FREUD. *Thérapeutische Wochenschrift*, 1922.
 18. NOVAK et HOLLENDER. *Journal of the American Medical Association* 1923, t. 2 XXXI, p. 2503.
 19. SAIDMAN et Madame HENRI. *Bulletin de la Société de Pédiatrie*, juin 1924.
 - 19 bis. J. SAIDMAN. *Traitement de l'asthme par les rayons ultra-violets. Arch. Médico-chirur. de l'app.*, p. 485, t. III, n° 26. 1928.
 20. TISSIER et MATHIEU. *Bulletin de la Soc. de Pédiatrie*. Juin, 1928, p. 140.
 21. TIXIER. *Idem*, 1925, p. 209.
 22. H. BIANCANI. *Les traitements physiques de l'asthme. Rapport au Congrès de l'Asthme, 1932.*
 23. E. JOLTRAIN. *Traitement de la crise d'asthme. Rap. Congrès de l'Asthme, 1932.*
 24. PETZÉTAKIS. Cité par A. Jacquelin, dans son rapport. *Idem*.
 25. V. A. VOINON. Cité par A. Jacquelin. *Idem*.
 26. DEBRÉ et BROCA. *Société de Pédiatrie*, 1924.

27. DORLENCOURT et SPANIEU. Société de Péd. Juin 1924; mai 1925.
28. F. J. NOVAK, ABRAHAM, B. HOLLENDER, GENKIN et OWESCHENSKI. Cités par Lesné et Dreyfus-Sée dans leur rapport. Congrès de l'Asthme, 1932.
29. E. BILLIGHEAMER. Klin Wochenschr, p. 256. Février 1932.
30. E. KYLIN. Cité par Ch. O. Guillaumin.
31. A. BREMS. Ecta Scandinavica, 1927, t. LVI, p. 473.
32. BLUM, M. DELAVILLE et VAN CAULERT. C. R. Soc. de Biologie de Strasbourg, 1927, t. XCI, p. 128.
33. V. V. ACKERMANN. Cité par M. A. Jacquelin dans son rapport au Congrès de l'asthme.
34. CH. O. GUILLAUMIN. *Calcium et calcémie chez l'Homme*. Rapport présenté aux journées de Ch. Biologique de Strasbourg. Octobre 1931.
35. MATHIEU et CH. O. GUILLAUMIN. *La calcémie*. Rapport présenté au Congrès Français de Médecine. Liège 1930, p. 54.

